ESTRATTO
DALLA
Rivista Critica di Clinica Medica
Anno XIX, N. 5, 6, 7
FIRENZE, 1918

Clinica Medica militarizzata di Torino, diretta dal Prof. Sen. C. BOZZOLO.
Ospedale Militare R. Margherita di Torino
diretto dal Col. Dott. N. SATTI

Batterioterapia ed eterobatterioterapia delle infezioni tifoidi

PROF. F. MICHELI e PROF. G. QUARELLI
tenente colonnello medico — capitano medico

FIRENZE
TIPOGRAFIA DOMENICANA
Via Ricasoli, 63

1918

ESTRATTO
DALLA
Rivista Critica di Clinica Medica
Anno XIX, N. 5, 6, 7
FIRENZE, 1918

Clinica Medica militarizzata di Torino, diretta dal Prof. Sen. C. BOZZOLO.
Ospedale Militare R. Margherita di Torino
diretto dal Col. Dott. N. SATTI

Batterioterapia
ed eterobatterioterapia delle infezioni tifoidi

PROF. F. MICHELI e PROF. G. QUARELLI
tenente colonnello medico capitano medico

FIRENZE
TIPOGRAFIA DOMENICANA
Via Ricasoli, 63
—
1918

Clinica Medica militarizzata di Torino
diretta dal Prof. Sen. **C. Bozzolo.**
Ospedale Militare R. Margherita di Torino
diretto dal Col. Dott. **N. Satti**

Batterioterapia ed eterobatterioterapia delle infezioni tifoidi

PROF. F. MICHELI, tenente colonnello medico
e **PROF. G. QUARELLI**, capitano medico

Vogliamo, ancora una volta, richiamare brevemente l'attenzione dei Colleghi sulle molteplici suggestive questioni, che si riattaccano alla vaccinoterapia delle infezioni tifoidi e paratifoidi.

I documenti raccolti negli ultimi tre anni in fatto di vaccinoterapia del tifo hanno, come è noto, trasformato profondamente le idee dominanti sul meccanismo fisiopatologico di questo metodo di cura e, oltrepassando il campo delle infezioni tifiche e paratifiche, tendono a mettere in una luce del tutto nuova e insospettata l'intero problema in genere della vaccinoterapia alla *Wright*.

Il profondo rivolgimento coincide essenzialmente coll' applicazione del metodo endovenoso alla vaccinoterapia del tifo, che, come si sa, da tempo e da varie parti era praticata con risultati in complesso favorevoli, per quanto non assolutamente concordi, per via sottocutanea o endomuscolare [in Italia, con vero fervore di apostolo, da *Pensuti*) (1)]. Si può dire perciò

(1) *Policlinico*, (M) n. 2, 1915 e n. 2, 1917.

che la dimostrazione, fornita pel primo da *S. Ishikava* (1), che una sola iniezione endovenosa di tifo-vaccino può condurre in una parte dei casi di tifo (e anche di paratifo) allo sfebbramento critico e durevole e alla pronta guarigione della malattia, costituisca il punto di partenza di questa nuova fase del problema vaccinoterapico.

Ai mirabili successi terapeutici di *Ishikava* si ispirano e si riallacciano difatti tutta una serie innumerevole di ricerche in vario senso, i cui risultati fondamentali noi accenneremo sommariamente, prima di esporre le nostre idee e le nostre ricerche sull' argomento.

Essi sono rappresentati anzitutto dalla conferma, ormai venuta da tante parti, dapprima specialmente in Austria-Ungheria e in Germania (2) e poi anche altrove, in Italia, in Francia, in Inghilterra, in America, delle osservazioni dell' autore giapponese.

In Italia, ricordiamo i lavori di *Fagiuoli* (3), di *Cristina* (4), di *Chiadini* (5), di *Preti* (6) ecc.

Mai forse, come in questo campo, l' accordo fra tanti e così diversi sperimentatori fu così completo.

La superiorità, per intensità e prontezza d' azione, della vaccinoterapia endovenosa

---

(1) *Zeitsch. f. Immunitätsforsch.*, (O), Bd. 23, H. 1, 1914.

(2) Innumerevoli lavori si trovano nella letteratura di lingua tedesca, 1915 e 1916.

(3) *Morgagni* (A), n. 10, 1915; *Riforma Medica*, n. 14, 1916.

(4) *Pediatria*, n. 1, 1916.

(5) *Riforma Medica*, n. 23, 1917.

(6) *Pensiero Medico*, n. 18, 1917.

su quella sottocutanea è universalmente riconosciuta e, attraverso un gran numero di casi, che assommano ormai a parecchie migliaia, è stabilito che una sola iniezione endovenosa di una dose adatta di uno qualsiasi dei vari tipi di tifovaccino, eventualmente ripetuta a qualche giorno di distanza, è capace di determinare in una percentuale di casi, che si può calcolare in media del 30-35 °/₀, la caduta critica e definitiva della temperatura, seguita da un pronto miglioramento delle condizioni generali e dalla rapida scomparsa di tutti i fenomeni morbosi e in un' altra percentuale di casi, calcolabile anch' essa intorno al 30-35 °/₀, un sensibile accorciamento o una manifesta benefica azione sul decorso dell' affezione.

Magnifici risultati davvero, che già per è, per la rapidità talora sorprendente del successo e per l' azione prontamente curativa del vaccino tifico anche nelle infezioni paratifiche, secondo fu già stabilito da *Ishikava* e poi da altri, fra cui *Fagiuoli* — che nell'Istituto del prof. *M. Ascoli* ha largamente studiato tra i primi in Italia l'interessante argomento — bastavano a far dubitare dell' esattezza del concetto informatore della vaccinoterapia, nel senso di una più attiva specifica immunizzazione dell' organismo.

Quando altri elementi di fatto, altri risultati ci hanno portato ancora più lontano da questo concetto.

A breve distanza dalle comunicazioni di *Ishikava*, è stato dimostrato da *R. Kraus* e *Mazza* e da altri collaboratori di *Kraus* (1)

---

(1) *D. med. Woch.*, n. 31, 1914; *Wien. Klin. Woch.*, n. 2, 1915; *Deut. med. Woch.*, n. 39, 1895.

che da una parte gli stessi identici effetti possono ottenersi nelle infezioni tifoidi col-l'iniezione endovenosa di coli-vaccino e che dall'altra il coli-vaccino può esercitare una pronta benefica azione, talora abortiva, anche in altre affezioni setticemiche, specie nella febbre puerperale.

E così accanto alla vaccinoterapia specifica si è stabilita una etero-vaccinoterapia e, nel campo del tifo particolarmente, anche le risultanze di *Kraus* e dei suoi collaboratori sono state confermate e allargate e la stessa azione fondamentale del coli-vaccino è stata attribuita ad altri vaccini, rappresentati da corpi batterici ancora più lontani del coli dal bacillo tifico o paratifico e perfino da proteine o da derivati proteici di origine non batterica.

Questi i fatti, i documenti, che dominano oggi il problema vaccino-terapico.

Per altro, malgrado la molteplicità delle ricerche e la suggestività dei risultati, la vaccinoterapia omologa ed eterologa per via endovenosa non è ancora uscita dal campo delle indagini sperimentali e non si è diffusa largamente nella pratica. Ed è fortuna!

La sua larga diffusione avrebbe potuto, forse, screditare in sul nascere questo nuovo indirizzo terapeutico, che pur sembra destinato ad un avvenire fecondo.

La batterioterapia per via endovenosa non è difatti scevra di pericoli e attorno ad essa sono ancora questioni da risolvere, lacune da riempire, incertezze da dissipare e, conseguentemente, modalità di applicazione da definire e da precisare.

Quale, per esempio, ne è il fondamento dottrinale? E gli effetti della batteriotera-

pia omologa ed eterologa sono assai veramente equipollenti? E qual'è il vaccino più adatto? E in quali casi e con quali norme deve essere applicato?

Sulla guida degli insegnamenti della letteratura e della nostra ormai discreta esperienza, svoltasi col vivo interessamento del nostro Maestro prof. sen. *Bozzolo*, ci proponiamo di toccare brevemente, dopo una rapida rassegna delle nostre ricerche, le varie questioni, riferendoci essenzialmente al campo delle infezioni tifoidi e paratifoidi, per quanto, come abbiamo accennato e come vedremo meglio in seguito, le constatazioni e le osservazioni che esporremo possano riferirsi più o meno integralmente anche ad altre malattie infettive.

***

Sugli effetti da noi da tempo raccolti in buon numero di casi di tifo e paratifo mercè l'iniezione endovenosa di tifo-vaccino (una o due iniezioni; vaccino essiccato alla *Loeffler:* dose $^1/_{500}$-$/^1_{250}$ di ansa normale) non diremo partitamente, perchè essi coincidono assai da vicino coi risultati ormai ottenuti da tante parti e si sovrappongono in gran parte, anche nei riguardi del tipo di vaccino e delle dosi adoperate, a quelli riferiti di recente da *L. Preti.*

Essi erano destinati del resto nella nostra mente a servire di confronto a quelli realizzabili colla batterioterapia eterologa, assai meno largamente sperimentata finora della omologa e pur così interessante per le deduzioni dottrinali e pratiche che ne possono derivare.

L'eterovaccinoterapia fu sperimentata

da noi sia colla deuteroalbumosi *Merck*, sia con vaccino meningococcico e, assai più largamente, con vaccino colerico.

Già da oltre un anno e mezzo abbiamo comunicato, in un altro lavoro sulla vaccinazione simultanea antitifica e anticolerica per via endovenosa (1), che nella stessa guida del tifovaccino può agire, nelle infezioni tifoidi, il vaccino colerico e fin d'allora ne abbiamo segnalato i vantaggi consistenti essenzialmente nella sua facile dosabilità e nella sua scarsa tossicità.

Ed oggi, sulle basi di una più larga esperienza che si fonda ormai su circa 25 casi di tifo o paratifo raccolti in massima parte nella Clinica Medica Militarizzata e nell'Ospedale Militare Regina Margherita di Torino, noi possiamo confermare e sviluppare le primitive conclusioni.

Anche per il virus colerico, come per quello tifico e meningococcico ci siamo attenuti costantemente allo stesso tipo di vaccino secco, preparato secondo il metodo generale di *Loeffler* (sterilizzazione al calore secco a 100°-110° di una ansa normale di patina batterica fresca previa perfetta essiccazione nel vuoto), già largamente e utilmente usato da noi (2) e da altri nella pratica delle vaccinazioni preventive.

Senza riferire singolarmente le varie storie cliniche, ma riassumendo a larghi tratti le osservazioni compiute, ricordiamo che il vaccino fu iniettato a dosi oscillanti fra $^1/_{15}$ e $^1/_5$ di ansa normale e per lo più alla dose di $^1/_{10}$ (in un cc. di soluzione fisiologica); che l'iniezione unica in una parte

---

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. 40, 1916.
(2) *Pensiero Medico*, n. 39, 1915 e loc. cit.

dei casi fu in altri ripetuta a 3-4 giorni di distanza dalla prima, che in nessun caso fu oltrepassato il numero di 2 iniezioni e che infine i casi sottoposti al trattamento batterioterapico corrispondono generalmente a forme abbastanza recenti, di solito non oltre la 2ª settimana, di tifo o paratifo, accertati coll'emocultura e colla siero-diagnosi.

Gli effetti immediati e lontani ottenuti su questo materiale colle descritte modalità si sovrappongono nettamente a quelli raccolti col tifovaccino.

Fondamentalmente identica la reazione immediata, che non manca mai nei casi bene influenzati e che del resto si stabilisce, com'è noto, qualunque sia il genere di vaccino inoculato, omologo od eterologo, purchè la dose sia opportuna, non solo nel tifo, ma anche in altre forme morbose ed in condizioni normali, dimostrando con ciò come essa nulla abbia in comune collo specifico shock anafilattico, quale si può determinare mercè l'iniezione di proteine eterogenee o di materiali batterici in organismi attivamente preparati.

Per una dose media di $^1/_{10}$ di ansa normale di vaccino colerico, essa si manifesta prontamente nello spazio di 20-45 minuti con un brivido assai violento della durata di 10-30 minuti, che segna l'inizio di una reazione termica più o meno spiccata, la quale raggiunge il massimo (fino a 41°,5 in alcuni casi) per lo più nello spazio di 3-6 ore e cede di poi assai rapidamente, per crisi, in mezzo a sudori più o meno profusi, per modo che nella maggioranza dei nostri casi nel giro di 10-12 ore dall'iniezione — eccezionalmente dopo un periodo più lungo — la temperatura era ca-

duta a valori assai vicini alla norma o anche normali e talvolta perfino subnormali.

Anche qui, naturalmente, alla reazione termica si accompagnano una corrispondente accelerazione del polso e del respiro, un po' di cefalea, un po' di ambascia di respiro, una più o meno spiccata agitazione, non mai per altro, nei nostri casi, dei fenomeni gravi ed allarmanti, quali sono stati descritti tante volte in seguito all'iniezione endovenosa di tifo-vaccino, non delirio, non vomiti, non sintomi di collasso.

In complesso dunque, per quanto sostanzialmente analoga, la reazione determinata dal vaccino colerico è assai più mite nelle sue manifestazioni generali di quella che segue all'iniezione di dosi equivalenti — come effetto curativo — di vaccino tifico ($^1/_{500}$-$^1/_{250}$ di ansa) e quand'anche raggiunga, come effetto termico, gradi assai elevati (41° ed oltre), essa è abitualmente più pronta e soprattutto, con assai maggior rapidità raggiunge il suo acme e con maggior prontezza si esaurisce, senz' altri disturbi residui all'infuori di un po' di stanchezza.

L'analogia della reazione si estende anche alle modificazioni del reperto del sangue, che corrispondono assai da vicino a quelle ormai tante volte descritte nel caso della batterioterapia omologa e consistono in una leucocitosi con aumento relativo ed assoluto dei polinucleati neutrofili (e dei monociti), diminuzione relativa e talvolta assoluta dei linfociti, ricomparsa in circolo e talora aumento degli eosinofili, di grado assai variabile da soggetto a soggetto, ma spesso più vivace che in seguito all'inie-

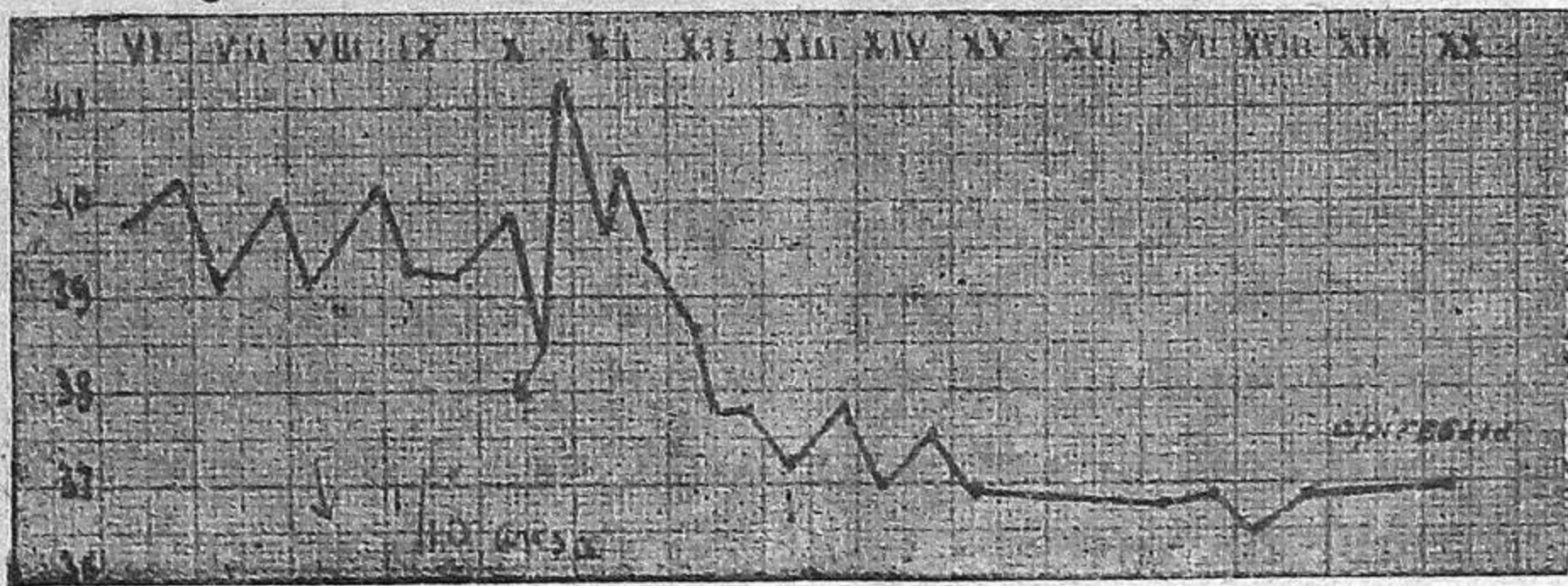
zione di tifo-vaccino, per quanto d'ordinario meno spiccata che in seguito all'iniezione di vaccino meningococco.

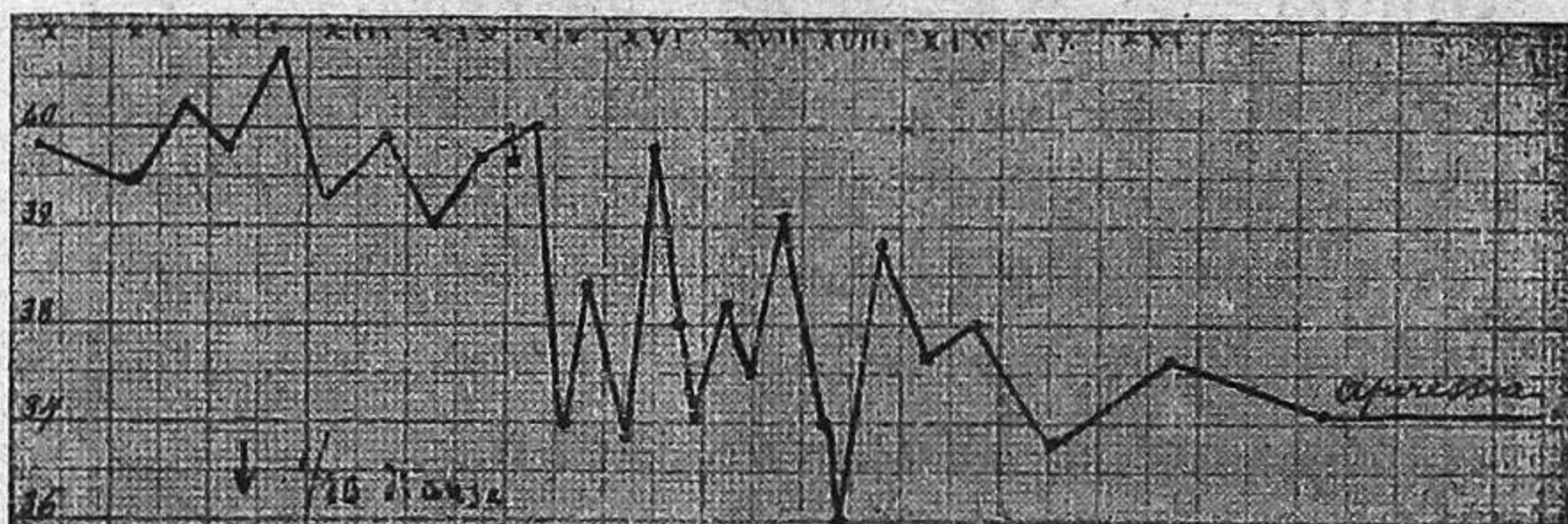
La leucocitosi in questione si stabilisce, dopo un periodo rapidamente transitorio di più accentuata leucopenia, assai presto, cosicchè di solito è già manifesta a 4-6 ore di distanza dall'iniezione e dura per qualche giorno, per essere di poi nuovamente sostituita da uno stato leucopenico o, nei casi più favorevolmente influenzati, dal caratteristico quadro leucocitario dei convalescenti di tifo (numero dei leucociti normali o lievemente aumentato, linfocitosi relativa od assoluta, eosinofilia).

Quanto agli effetti curativi, propriamente detti, essi sono documentati con sufficiente chiarezza dalle grafiche seguenti, le quali rappresentano appunto le varie e principali modalità di comportarsi della curva febbrile di fronte alla batterioterapia colerica.

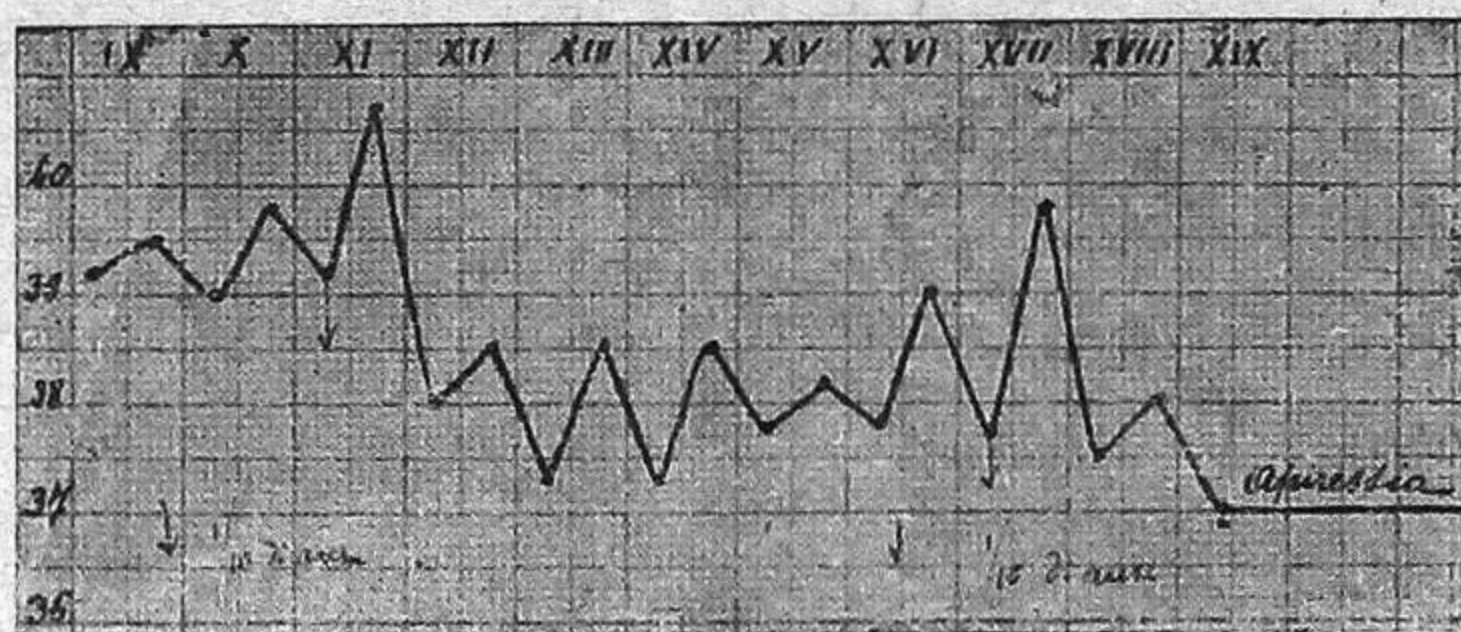
Nei casi più fortunati, ma in realtà non i più frequenti (3 su 25), una sola iniezione endovenosa di vaccino può determinare, come nel caso della grafica I, lo sfebbramento critico, immediato e durevole dell'ammalato.

Caso I. — Bonezzi Camillo, classe 1891 soldato (tifo).

I.

Più spesso, l'abbassamento della temperatura che segue alla descritta reazione termica non è definitivo e l'apiressia non interviene che dopo 3-4 giorni di un lieve movimento febbrile, oppure, come nel caso della cura II, dopo un periodo di ampie oscillazioni a tifo anfibolico.

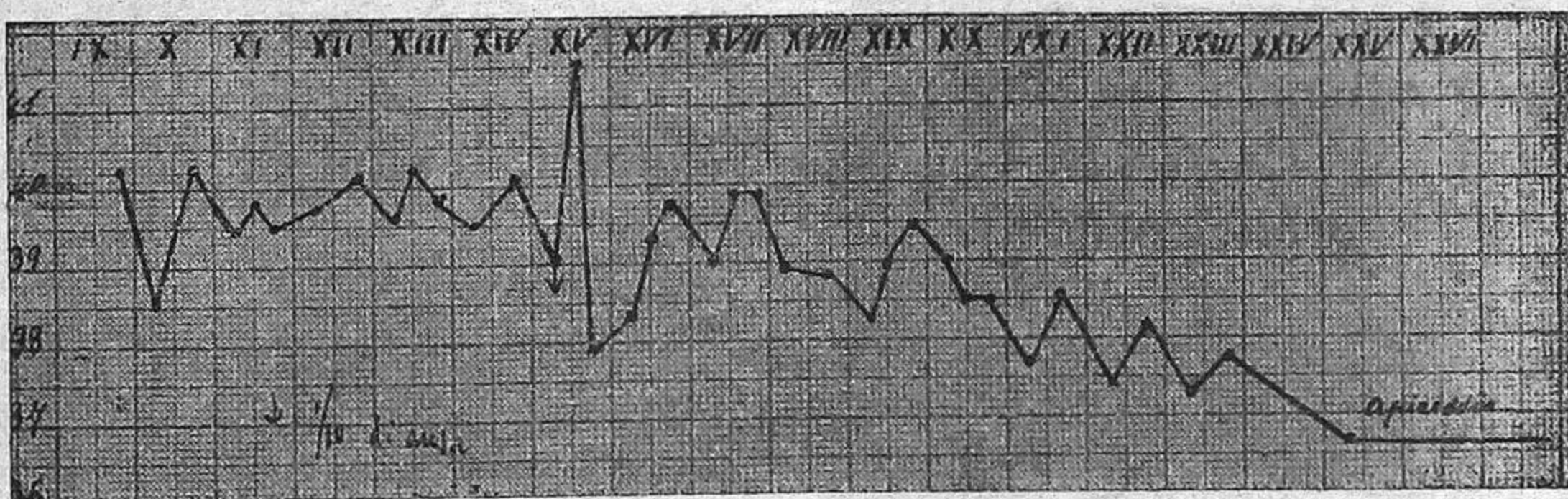
Caso II. — Martino Emanuele, classe 1894, soldato (paratifo B).

II.

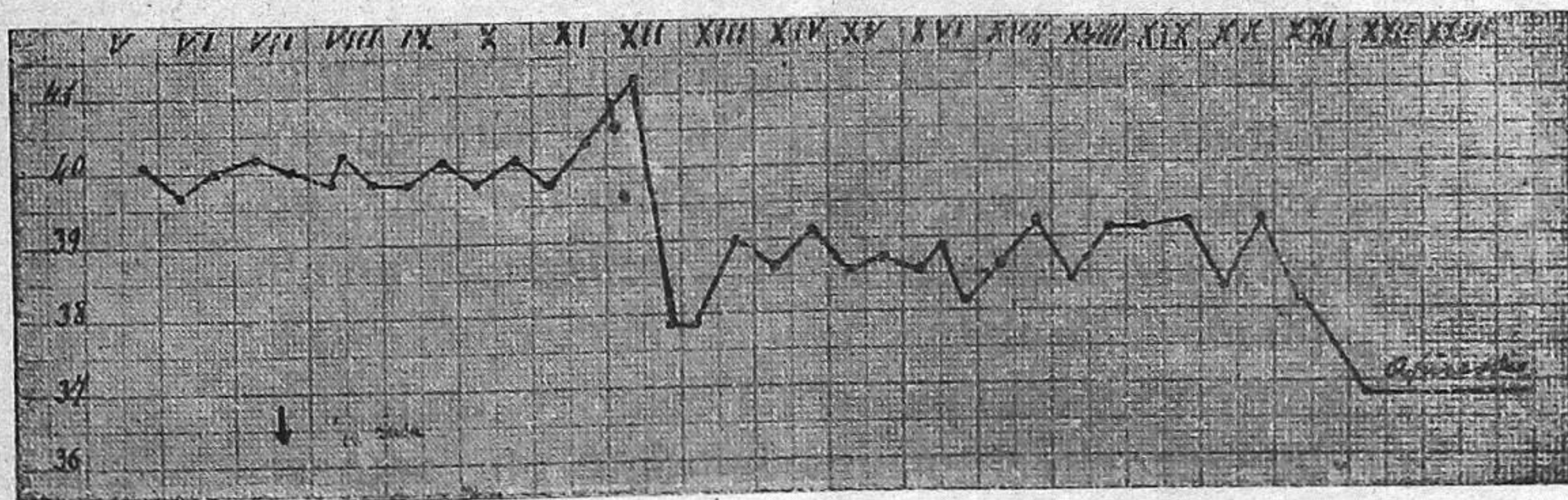
In altri ancora, la curva termica sensibilmente abbassata dalla prima iniezione non si riconduce prontamente alla norma, come nel caso della grafica III, che in seguito ad una seconda iniezione.

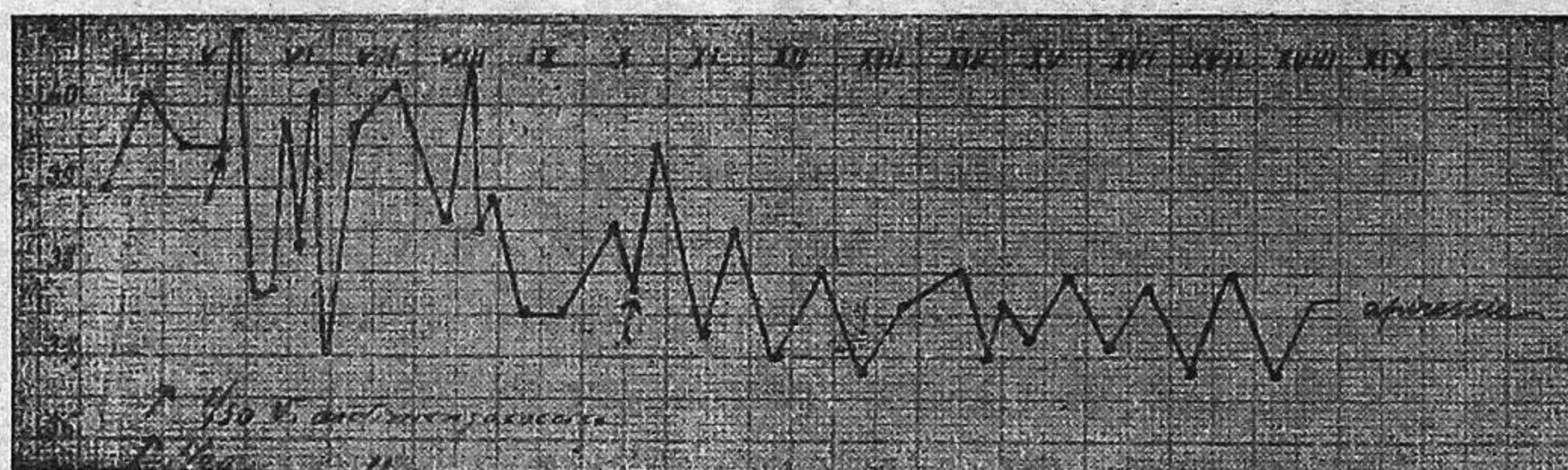
Caso III. — Merlo Giacomo, classe 1892, soldato (tifo).

III.

Comunque, uno sfebbramento definitivo e precoce in maniera più o meno rapida (nello spazio da 1 a 4-7 giorni) è determinato complessivamente da una o due iniezioni di vaccino colerico in circa il 40 % dei casi.

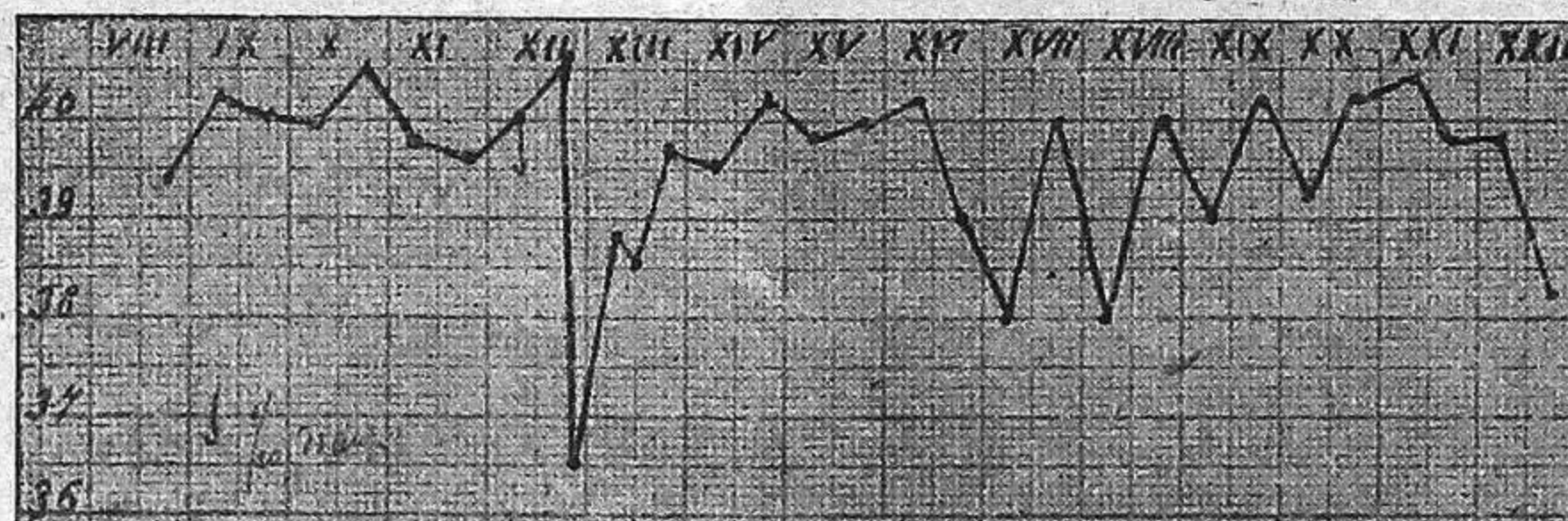
In un altro 35 %-40 % dei casi gli effetti dell'iniezione, unica o doppia, non sono così brillanti, ma pur sempre manifestamente favorevoli, anche sulla curva febbrile, oltre che sulle condizioni generali, in quanto la temperatura va esaurendosi abbastanza rapidamente per lisi, come nel caso della grafica IV, o più spesso, come nelle grafiche V e VI (quest'ultima si riferisce peraltro al vaccino meningococcico), la curva termica si abbassa di 1-2 gradi e il decorso dell'affezione ne è sensibilmente addolcito ed anche, con ogni verosomiglianza, abbreviato.

Caso IV. — Daltri Francesco, classe 1897, soldato (paratifo A).

IV.

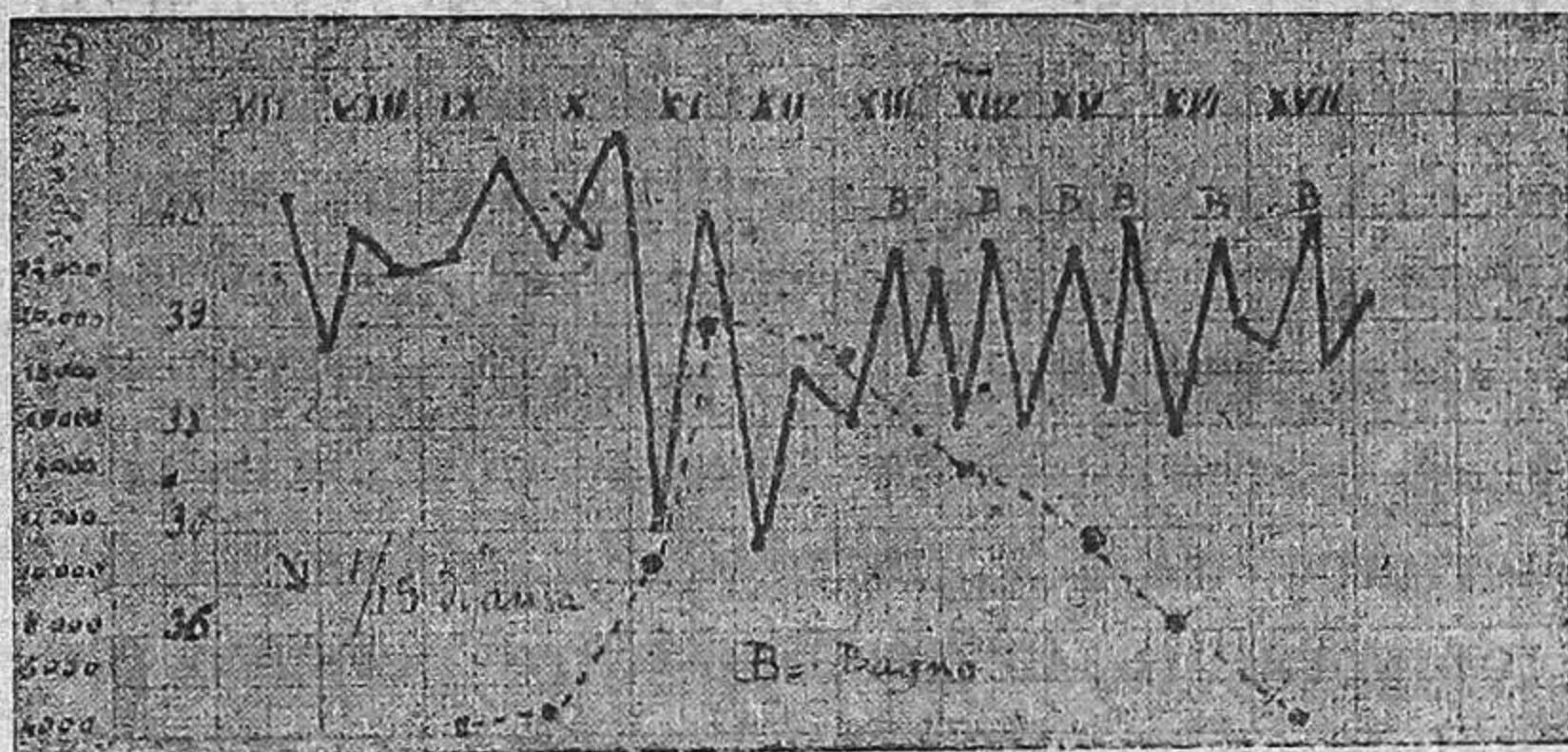
Caso V. — Rola Alfredo, classe 1882, soldato (tifo).

V.

Caso VI. — Savoia Giulia, d'anni 21, casalinga (tifo).

VI.

Anche di fronte al vaccino colerico, come in seguito al vaccino omologo od a qualsiasi altro vaccino, s'incontrano, naturalmente, dei casi refrattari, nei quali, come in quello della grafica VII, l'andamento della temperatura, salvo la remissione rapidamente transitoria che segue al rialzo termico iniziale, non è in alcun modo influenzato, talvolta nemmeno dopo la seconda iniezione.

Caso VII. — Lanza Eleonora, di anni 28, orlatrice (tifo).

VII.

La grafica VIII rappresenta un altro di questi casi ribelli, ma in rapporto questa volta al vaccino meningococcico, che, attraverso alla scarsa esperienza che ne abbiamo fatto finora, non ci sembra offra speciali vantaggi su quello colerico, malgrado la leucocitosi ordinariamente più intensa da esso determinata.

Caso VIII. — Chiappino Carolina, di anni 21, lavorante farmacia (tifo).

VIII.

Ma in realtà i casi che non traggono alcun beneficio nè grande nè lieve dalla batterioterapia colerica non sono numerosi, non superando nella nostra casistica il 20 %.

Non meno lusinghieri sono gli effetti della batterioterapia sugli altri elementi del quadro morboso.

Anche da questo lato, essi corrispondono esattamente a quelli osservati e descritti al seguito della batterioterapia tifica.

La caduta della temperatura, quand'è durevole, è seguita difatti da un rapido e progressivo miglioramento delle condizioni generali e dei fenomeni obbiettivi, dalla risoluzione cioè dello stesso stato tifoso, dal ridestarsi del senso di benessere, dalle caratteristiche modificazioni del polso proprie della convalescenza, dal ritorno dell'appetito, dal pulirsi della lingua, dal regredire delle manifestazioni intestinali, dalla scomparsa dalle orine, in capo a pochi giorni, della diazoreazione e dell'albuminuria preesistente — che non ci è parsa apprezzabilmente aumentata, nemmeno in via transitoria, subito dopo l' iniezione — e in fine dal ristabilirsi delle forze.

In breve, la guarigione segue ad un periodo di convalescenza che è indubbiamente meno protratto e stentato, in rap-

porto al precoce suo stabilirsi, di quello proprio dei tifosi trattati coi mezzi ordinari.

Fra i fenomeni obbiettivi, il tumore splenico offre un comportamento un po' irregolare, nel senso che mentre nel più dei casi esso si riduce fino a scomparire nel termine di 4-5 giorni dalla caduta, della temperatura, in qualche altro persiste più a lungo e in un caso rimane apprezzabile fino alla XVI giornata di apiressia.

È da notare che in un altro caso di sfebbramento critico noi abbiamo visto in IV e V giornata di apiressia, senz'altre manifestazioni morbose, una nuova e discretamente copiosa eruzione di roseole (1).

Anche nei casi in cui la batterioterapia endovenosa non conduce allo sfebbramento rapido e durevole, ma soltanto all'abbassarsi della curva febbrile, lo stato generale degli ammalati è nettamente e beneficamente influenzato e perfino là dove l'influenza termica è meno netta si osserva spesso un sensibile miglioramento della coscienza, del delirio e della cefalea, di tutti i fenomeni insomma della tossiemia.

Per essere completi aggiungeremo che in nessun caso le condizioni dei nostri pazienti furono aggravate dall'iniezione endovenosa di vaccino colerico, che fra gli ammalati così trattati uno solo, affetto da una forma iperpiretica e refrattaria di tifo,

---

(1) Se, secondo l'ipotesi più corrente, la roseola tifica è l'espressione di una metastasi bacillare, il fatto trova riscontro nelle osservazioni di *Rohonyi*, che in alcuni casi di tifo sfebbrati in seguito alla vaccinazione endovenosa ha potuto coltivare dal sangue, anche in 2ª giornata d'apiressia, il bacillo tifico, e potrebbe dimostrare che l'azione dei vaccini è in primo tempo disintossicante e solo in via secondaria sterilizzante.

è morto in XXXIV giornata di malattia, a grande distanza e in nessuna dipendenza dalla duplice iniezione subita, e che infine il numero dei casi seguiti da recidiva corrisponde a circa il 20 %, ad una proporzione cioè sensibilmente uguale a quella osservata nello stesso periodo di tempo fra i tifosi non sottoposti al trattamento batterioterapico.

*
* *

Questi i risultati obbiettivamente e spassionatamente riassunti.

Essi sono lusinghieri. Tanto più quando si tenga conto che si sono ottenuti con dosi assai piccole di vaccino colerico, per lo più con $^1/_{10}$ di ansa normale, con una dose cioè che per il nostro vaccino corrisponde o quasi alla minima capace di determinare nell'uomo sano una moderata reazione termica.

I nostri risultati si sovrappongono del resto con molta approssimazione, anche nelle cifre percentuali riguardanti le varie modalità di effetto terapeutico, a quelli da noi raccolti colla batterioterapia omologa.

E sono fondamentalmente gli stessi, come abbiamo accennato, di quelli riferiti ormai da tante parti in rapporto colle iniezioni endovenose di tifo-vaccino.

Se si confrontano difatti i lavori relativi alla batterioterapia del tifo con vaccini omologhi, specie i lavori a grandi statistiche (*G. Holler* (1), *A. Galambos* (2), *H. K. Ba-*

---

(1) *Med. Klinik.*, n. 19, 1915 e *Zeits. f. kl. Med.*, Bd. 81, H. 5-6, 1915.

(2) *Zeitsch. f. kl. Med.*, Bd. 83, H. 1-2, 1916 e *Wien. Klin. Woch.*, n. 33, 1916.

renscheen (1), *Gay* e *Chickering* (2), ecc.), vi si ritrovano i vari tipi d'azione da noi descritti — sfebbramento critico immediato e durevole, sfebbramento abbastanza pronto e precoce, notevole miglioramento dello stato febbrile e di tutto il quadro morboso, nessuna azione — con cifre percentuali che variano alquanto da autore ad autore, in rappporto col vario genio epidemico, col diverso criterio di scelta degli ammalati e colla diversità delle dosi impiegate, ma che spesso non differiscono sensibilmente da quelle ottenute da noi.

La dose, soprattutto, domina la maggior o minor appariscenza dei risultati, cosicchè alle dosi più alte corrispondono in genere gli effetti terapeutici più brillanti per intensità e rapidità d'azione.

Ne fan fede, ad esempio, i mirabili successi ottenuti da *Ditthorn* (3) con dosi relativamente enormi di tifo-vaccino ed alcune delle osservazioni riferite da *Fagiuoli.*

Ma ciò vale, come vedremo, anche per i vaccini eterologhi.

E noi possiamo per tal modo affermare che nella cura delle infezioni tifoidi il vaccino tifico e quello colerico, adoperati a dosi equivalenti, tenendo conto della differentissima loro tossicità, alle dosi minime, cioè, capaci di esplicare un effetto terapeutico, esercitano un'azione sostanzialmente identica.

Affrontando quindi la questione fondamentale, dalla cui soluzione deriva la soluzione di tanti altri problemi, se, agli effetti terapeutici, la batterioterapia omologa

---

(1) *Ther. Mh.,* n. 8, 1916.
(2) *Arch. of int. Med.,* v. 17, n. 2.
(3) *Med. Klinik,* n. 4, 1915.

ed eterologa possano considerarsi come equivalenti, noi crediamo di poter rispondere affermativamente.

La risposta non poggia soltanto sulle nostre esperienze, ma, e in special modo, sulle osservazioni ormai acquisite nella letteratura in tema di vaccinoterapia eterologa, osservazioni che se non raggiungono ancora la copia di quelle relative alla batterioterapia specifica, sono già non di meno sufficientemente numerose e chiaramente dimostrative.

Non solo difatti, come abbiamo detto, è venuta da varie parti la conferma dei risultati ottenuti da *R. Kraus* e dai suoi collaboratori (1) col vaccino colibacillare (*v. Decastello* (2), *Lucksch* (3), *Galambos*, ecc.), ma tutta una serie di batteri diversi — b. piocianeo, b. dissenterico *Flexner*, b. del tifo dei topi, stafilococco, gonococco, ecc. — sono stati utilizzati come vaccini nella cura delle infezioni tifoidi da provetti sperimentatori (*v. Decastello, Lucksh, Galambos, Zupnik* (4), ecc.) e si sono mostrati capaci, a una data dose opportuna, che varia grandemente da germe a germe, di un'azione in sostanza non dissimile e spesso del tutto equivalente a quello dei vaccini omologhi.

E proprio recentemente *A. Mautè* (5) ha adoperato, con risultati che non differiscono per nulla dai migliori forniti dalla batterioterapia specifica, un'emulsione microbica preparata con un bacillo saprofita

---

(1) Cfr. l'ultimo lavoro di Kraus, Penna e Cuenca, *Wien. klin. Woch.*, n. 28, 1917.

(2) *Wien. med. Woch.*, n. 26 e 52, 1915.

(3) *Wien. klin. Woch.*, n. 26, 1915.

(4) Citato da Kraus, Penna e Cuenca.

(5) *Presse Médic.*, n. 35, 1917.

di un'acqua sorgente, non patogeno e pochissimo tossico.

Una certa azione curativa è stata riconosciuta perfino, come accennammo, a proteine eterogenee o a derivati proteici di origine non batterica, fra i quali la deutero-albumose *Merck*, preconizzata nel trattamento del tifo di *H. Lüdke* (1) (1 cmc. per iniezione endovenosa di soluzione al 2-4 %), ha acquistato una certa diffusione e conta al suo attivo dei successi spesso non diversi da quelli realizzati col vaccino specifico (*Störck* (2), *Galambos*, ecc.).

Fu usata anche da noi in qualche caso, avendone l'impressione che essa non fosse esattamente paragonabile, come intensità d'azione, ai vaccini batterici; comunque, fra i derivati proteici non batterici finora saggiati, la deutero-albumose *Merck* è certo la più attiva, indubbiamente superiore, ad esempio, al peptone, che *P. Nolf* (3) ha inoculato nelle vene in casi di tifo e di altre infezioni setticemiche alla dose di 2-3 centgr. per Kgr., non ottenendo, dopo il rialzo termico iniziale, che una transitoria diminuzione della temperatura.

Finalmente, anche l'azione tossico-pirogena del latte (o dei batteri in esso contenuti?) è stata utilizzata (iniezione intramuscolare di 5-10 cc. di latte) nella cura del tifo e di altre infezioni (pneumonite, erisipela, ecc.) specie da *P. Saxl* (4), con questo risultato che soprattutto nel tifo all'ipertermia iniziale seguirebbe pressochè

---

(1) *Münch. med. Woch.*, n. 10, 1915.

(2) Cit. da R. Kraus, Penna e Cuenca.

(3) C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, t. 79, p. 648, 1916.

(4) *Deut. med. Woch.*, n. 19, p. 592, 1916 e *Wien. klin. Woch.*, n. 33, 1916.

costantemente una diminuzione più o meno grande, spesso fino allo sfebbramento, della temperatura, talora soltanto transitoria, ma talora anche durevole.

D'altra parte ai già ricordati successi ottenuti col vaccino coli-bacillare da *R. Kraus* e *Mazza* nelle infezioni puerperali, altri successi si sono aggiunti per opera specialmente di collaboratori di *Kraus* nella Repubblica Argentina ed anche di altri, fra cui il *Werner* (1) nella Clinica di *Wertheim* a Vienna, ed il campo delle applicazioni dell'eterobatterioterapia si è esteso e tende ad estendersi vieppiù ad altre infezioni e ad altri processi morbosi.

Nell'America del Nord in specie è ora tutta una fioritura (2) di osservazioni e di ricerche ugualmente interessanti dal lato pratico e dottrinale, che vertono in particolare modo, oltre che sulla batterioterapia del tifo, sugli effetti, spesso prontamente risolutivi, che l'iniezione endovenosa di derivati proteici (deutero-albumose) e più spesso di emulsioni bacillari (tifo, coli, meningococco, ecc.) possono esplicare nel reumatismo articolare acuto e cronico, nelle più varie forme di artriti e nelle complicazioni (artriti, epididimiti) della gonorrea (*Jobling* e suoi collaboratori, *Miller* e *Lusk*, *Culver*, *Scully*, *Thomas*, ecc.).

È da ricordare che contro varie forme di artrite, compreso il reumatismo poliar-

---

(1) *Gesellsch. d. Aerzte in Wien*, 1915.

(2) Cfr. H. Culver, *The Journal of A. M. A.*, v. 68, n. 5, 1917; J. W. Jobling, *The Arch. of int. med.*, v. 19, p. 1042, 1917; F. I. Scully, *The Journal of A. M. A.*, vol. 69, n. 1, 1917; F. L. Miller, *Ibidem*, v. 69, n. 10, 1917; A. B. Thomas, *Ibidem*, v. 69, n. 10, 1917.

ticolare acuto, e specie contro le artriti gonococciche sono state già usate con maggior o minor fortuna iniezioni intramuscolari o sottocutanee di proteine eterogenee diverse, quali il latte sterilizzato [*Müller* e *Thanner* (1), *Schmidt* (2), *A. Edelmann* (3)], il siero di cavallo [*Schmidt* (4), *Luthlein* (5)], la tubercolina [*Müller* e *Weiss* (6)], ecc.

Prescindendo da altre applicazioni dell'eterobatterioterapia, meno interessanti o non ancora suffragate da sufficienti osservazioni comparative (noi stessi abbiamo iniziato qualche tentativo in questo senso nella cura della febbre maltese), e riassumendo il complesso delle nozioni più sicuramente acquisite, possiamo adunque concludere che:

L'iniezione endovenosa — e in minor grado l'iniezione sottocutanea o endomuscolare — di materiali proteici diversi e in particolar modo di proteine batteriche è capace di esercitare nelle infezioni tifoidi, e forse anche in altri processi infettivi, una spiccata azione risolutiva e talora abortiva in maniera affatto indipendente dalla natura delle proteine inoculate.

Che in altre parole:

I diversi vaccini omologhi od eterologhi non si differenziano sostanzialmente, agli effetti curativi, che per la varia dose a cui agiscono.

---

(1) *Med. Klinik*, pag. 1120, 1916.
(2) *Med. Klinik*, pag. 171, 1916.
(3) *Wien. klin. Woch.*, n. 16, 1917.
(4) *The Journal of A. M. A.*, pag. 1758, 1916.
(5) *Wien. klin. Woch.*, pag. 253, 1916.
(6) *Wien. klin. Woch.*, p. 249, 1916.

*
* *

Non è impossibile rintracciare nella vecchia letteratura altri esempi di terapia antiinfettiva non specifica, ma certo la documentazione della non specificità della vaccinoterapia è opera del tutto moderna ed è affatto moderna la tendenza a prescindere, nella scelta dei vaccini, dal concetto o preconcetto di specificità, che dominava incontrastato fino a pochi anni or sono, culminando nell'applicazione di vaccini costituiti da parecchi ceppi di una stessa specie batterica e dei vaccini cosidetti autogeni.

La logica delle cose ci condurrebbe ora a parlare del meccanismo d'azione della batterioterapia, ma su questo punto saremo assai brevi, non desiderando di perderci nel campo delle ipotesi.

Perchè, in realtà, i documenti raccolti fin qui non ci permettono che di far opera essenzialmente negativa, non ci autorizzano cioè che a mettere in dubbio l'esattezza del concetto informatore finora indiscusso delle cure vaccinoterapiche, nel senso di una più attiva immunizzazione specifica dell'organismo.

Restando difatti sul terreno assai più largamente studiato delle infezioni tifoidi, l'ipotesi formulata anche da *Ishikawa*, a interpretazione dei suoi brillanti risultati, che la cura vaccinica per via endovenosa valga a determinare una più attiva e più rapida produzione e mobilizzazione di anticorpi specifici, è contradetta non soltanto dalla possibilità di raggiungere gli stessi

effetti con germi assai lontani da quelli del tifo-paratifo, ma, soprattutto, dalla sua stessa rapidità d'azione, quale si manifesta nei casi di sfebbramento critico e durevole. E per questa stessa ragione non ci sembra accettabile il concetto, espresso da altre parti — per es. da *v. Decastello* — di uno stimolo non specifico sulla produzione delle sostanze immunizzanti per parte dei vaccini eterologhi.

Senza contare che, pur non negandosi la possibilità di un esaltamento nella produzione degli anticorpi per effetto di stimoli non specifici, di cui si è parlato anche a proposito del valore diagnostico della misura degli anticorpi in individui vaccinati a scopo preventivo, sta il fatto che, attraverso le nostre osservazioni, la curva delle agglutinine non solo non si innalza apprezzabilmente in caso di tifo trattati per via endovenosa col vaccino colerico, ma spesso, e appunto in quelli che più rapidamente diventano e restano apiretici, essa subisce una diminuzione più o meno rapida corrispondentemente a quanto succede nella convalescenza spontanea.

Anche in seguito alla batterioterapia omologa del resto (con vaccino tifico), in cui fu descritto da varie parti e anche da *Fagiuoli* un aumento di anticorpi (agglutinine), quest'aumento è lungi dall'essere costante ed è anzi negato dalle metodiche ricerche di *Rohonyi* (1) relative al contenuto di agglutinine, batteriolisine e opsonine nel siero di ammalati di tifo, sfebbrati in seguito alla vaccinazione endovenosa.

Una attiva immunizzazione dell'organismo, nel senso di una aumentata produ-

---

(1) *Zeits. f. klin. Med.*, Bd. 83, H. 1-2.

zione di specifiche sostanze antitossiche e antibatteriche o anche di una specifica immunità cellulare, non può adunque essere in giuoco nel determinismo degli effetti della vaccinoterapia del tifo, mentre non è impossibile che in altri processi morbosi a decorso più cronico anche questo fattore abbia la sua parte.

Ed è egualmente poco probabile che il fatto rientri nel campo dei fenomeni antianafilattici, secondo l'ipotesi espressa da *Fagiuoli*, da *v. Groer* (1) ecc., perchè è caratteristica fondamentale dei fenomeni antianafilattici, come degli anafilattici, il criterio della specificità.

Le interessanti osservazioni di *Fagiuoli* sulla benefica influenza esercitata e sulla curva febbrile e sull'ulteriore decorso del processo morboso in alcuni tifosi dall'iniezione endovenosa di salda d'amido non sono difatti sufficienti a suffragare la concezione d'un'azione antianafilattica, potendo interpretarsi ben altrimenti.

I nuovi tentativi d'interpretazione della dottrina della batterioterapia si aggirano tutti, ormai, attorno a questo dato di fatto, concordemente ammesso dagli autori, fatta eccezione di *R. Kraus*, *Penna* e *Cuenca*, che cioè sia indispensabile al successo terapeutico la reazione termica, che segue all'iniezione endovenosa di vaccini omologhi od eterologhi (2).

---

(1) *Gesellsch. d. Aerzte in Wien*, 1915.

(2) Noi ci poniamo, senza tentare una risposta, la domanda se e in quanto questi fatti abbiano analogia con il fenomeno da noi illustrato (loco citato e *Riforma medica*, 1917), secondo il quale all'iniezione endovenosa e contemporanea di due o più vaccini diversi, per es. colera e tifo, colera-tifo-paratifi, ciascuno dei quali è capace di un'azione

L'osservazione è esatta e noi possiamo fornire un nuovo argomento in suo appoggio.

Le nostre ricerche hanno dimostrato, per ciò che riguarda alcuni etero-vaccini (meningococco, colera), che la reazione termica e la conseguente più o meno duratura diminuzione della febbre possono esser determinate, nei tifosi, da quella stessa minima dose di vaccino che è capace di provocare nei sani una apprezzabile reazione termica.

Non così pel vaccino omologo.

In ragione, con ogni verosomiglianza, dell'azione antiendotossica del loro siero (nel senso di un ulteriore scissione dell'endotossina in prodotti atossici), già da tempo dimostrata da *R. Pfeiffer* e *Bessau* negli ambocettori batteriolitici, i tifosi sopportano abitualmente, senza la più lieve modificazione della curva febbrile e senza il più piccolo disturbo, una dose di tifovaccino sicuramente atta a sostenere, nei sani, una reazione termica assai vivace.

Ma nello stesso tempo questa dose — che pel vaccino secco alla *Loeffler* corrisponde a $^1/_{1000}$ di ansa normale — è sprovvista, come risulta anche dalle osservazioni di *Boselli* (1) e di *L. Preti*, d'ogni effetto terapeutico ed occorre raddoppiarla o quadruplicarla perchè colla reazione pirogena si manifesti l'azione curativa.

Pare adunque che i vaccini agiscano per l'azione tossico-pirogena che essi svolgono nell'organismo. E a quesla stregua s'in-

---

tossico-pirogena manifesta, l'organismo risponde non già con una reazione più intensa, ma ordinariamente assai più modesta e talora pressochè nulla.

(1) *Policlinico* (M.), n. 8, 1915.

tende come nella stessa categoria di agenti terapeutici possano forse rientrare, pur con effetti variamente manifesti, non solo le proteine batteriche, in ragione della loro tossicità, primitiva o secondaria che sia, e le più svariate proteine eterogenee, ma anche sostanze di natura assai diversa e non proteica, come i metalli colloidali e la soluzione fisiologica di cloruro sodico, purchè sieno capaci di sostenere, per via indiretta, un'azione tossico-febbrile.

Perchè poi e in qual modo l'azione tossico-pirogena delle proteine batteriche e di altre sostanze si traduca in azione terapeutica, è difficile a dirsi. Non certo però in maniera puramente passiva, per una specie di stanchezza dei centri termo-regolatori, precedentemente eccitati, secondo l'idea espressa da *R. Paltauf* (1), ciò che è contradetto, oltre che da ovvie considerazioni, dalle recenti ricerche sperimentali di *Cloetta* (2) dimostranti come i centri termici possano rispondere senza diminuzione della loro eccitabilità, al ripetersi, anche giornaliero, di un determinato stimolo pirogeno; ma, con ogni verosimiglianza, in maniera attiva, per l'intervento o per l'eccitamento di processi non specifici di difesa, diversi da quelli troppo esclusivamente considerati finora alla luce delle dominanti teorie immunitarie.

G. Bessau (3) ha di recente espresso l'opinione ehe l'azione terapeutica della vaccinoterapia nel tifo e forse anche in altre infezioni sia riconducibile a quel fenomeno da tempo illustrato da *R. Pfeiffer* come aumento della resistenza di un macroorga-

---

(1) *Geselisch. d. Aerzte in Wien*, 1915.

(2) *Korr. Blatt. f. schw. Aerzte*, n. 24, 1917.

(3) *Deut. med. Woch.*, n. 17, 1917.

nismo di fronte ai microrganismi in seguito a stimoli svariati, non specifici.

E in realtà la rapidità d'azione e l'assenza di specificità costituiscono le caratteristiche fondamentali e della vaccinoterapia e del fenomeno di *Pfeiffer*.

Ma l'interpretazione non chiarisce molto il mistero dell'intimo meccanismo di queste modificazioni di resistenza. E qui forse entrano in campo ad un tempo vari elementi fra quelli isolatamente segnalati e troppo esclusivamente valutati da alcuni autori, come l'attivazione dei protoplasmi, invocata da *Weichardt* (1), l'azione leucotattica dei vaccini, tirata in ballo da molte parti, l'aumento e l'affrettata rigenerazione del complemento, accennata da *Bessau,* e soprattutto, secondo le interessanti ricerche sperimentali di alcuni autori americani della scuola di *F. W. Jobling* (2) — i quali hanno dimostrato come lo stato di equilibrio fermenti-antifermenti del sangue possa essere rotto da influenze diverse e in special modo dall'iniezione intravenosa di corpi batterici — l'azione di fermenti non specifici capaci di attaccare e di scindere le molecole tossiche d'origine microbica.

Fra i fattori curativi della vaccinoterapia vuole ancora essere ricordata la reazione locale iperemizzante, a livello del focolaio o dei focolai morbosi, che l'esperienza delle vaccinazioni preventive ha dimostrato prodursi in maniera non specifica, reazione di focolaio che assume specialmente la più grande importanza nella risoluzione, provocata da vaccini, di

---

(1) *Munch. med. Woch.*, n. 45, 1915.

(2) Cfr. Jobling e Petersen, *The Journal of exp. Med.*, v. 21, n. 5, 1915 e *The Journal of A. M. A.*, pag. 1753, 3 Giugno 1916.

processi cronici localizzati e a cui anche *G. Bessau* assegna un giusto valore, quando, con espressione suggestiva, scrive che la vaccinoterapia mette l'organismo in uno stato di aumentata infiammazione, che si esplica diffusamente e localmente....

Comunque sia, la base dottrinale della vaccinoterapia del tifo e forse anche di altre infezioni sta subendo un profondo rivolgimento e con essa tutta la dottrina dei processi di difesa dell'organismo, di cui le recenti esperienze hanno dimostrato la complessità.

Volendo sintetizzare il meccanismo di azione della vaccinoterapia in una formula, che, senza compromettere l'intima natura finora misteriosa del fenomeno, risponde non di meno ai dati di fatto sopraesposti, noi potremo conchiudere che *la batterioterapia del tifo con vaccini omologhi od eterologhi rappresenta essenzialmente uno stimolo dei processi non specifici di difesa dell'organismo contro l'infezione.*

*
* *

La diffusa trattazione delle precedenti questioni fondamentali ci permette di essere assai più brevi attorno ad alcuni problemi secondari, che a quelle si riconnettono.

E così al quesito se nella pratica della vaccinoterapia delle infezioni tifoidi sieno preferibili i vaccini specifici o gli eterologhi, è logico rispondere, dopo quanto fu detto sull'equipollenza dei diversi vaccini e poichè il confronto della letteratura dimostra che i tifosi curati col tifo-vaccino non sono più garantiti dalle ricadute o dalle recidive di quelli trattati con vaccini eterogenei, che non vi sono ragioni di pre-

ferenza pel vaccino specifico, il quale ha sugli altri l'inconveniente di una più alta tossicità, ben conosciuta ormai e da tempo illustrata nell'uomo dalle ricerche di *Friedberger* e *Moreschi* (1).

In altre parole, la posologia del vaccino tifico è troppo delicata, perchè l'uso ne possa essere consigliato diffusamente: vi è troppo poco margine fra la dose terapeutica e la dose tossica (*A. Mauté*), per modo che se la dose sufficiente viene ad essere superata, è possibile assistere ad effetti secondari spiacevoli e non scevri di pericolo.

La relativamente grande ampiezza di dosaggio riconoscibile al vaccino tifico attraverso i dati bibliografici (la vaccinoterapia endovenosa del tifo è stata eseguita difatti con dosi enormemente varie di vaccino, oscillanti fra 20-50 milioni [*R. Fleckseder* (2), *Petzekaris* (3), ecc.] e 500-700 milioni di bacilli (*Ditthorn, Chiadini*, ecc.) non è in realtà che apparente e dovuta in parte alla scarsa esattezza del titolo delle sospensioni batteriche inoculate e in più grande misura ancora alla diminuzione di tossicità cui vanno progressivamente soggette queste sospensioni batteriche in seguito al degradarsi e allo scindersi delle molecole proteiche in esse contenute sotto l'influenza degli elettroliti, dell'ossigeno e della luce. Tant'è vero che adoperando il vaccino essiccato nel vuoto e conservato al riparo dell'ossigeno e della luce in vetri chiusi alla lampada, il quale conserva

---

(1) *Deut. med. Woch.*, n. 49, 1906.

(2) *Wien. kl. Woch.*, n. 21, 1916.

(3) C. R. de le Société de Biologie, t. 79, n. 11, 1916.

pressochè indefinitamente immutate la sua attività e tossicità, sarebbe imprudente, come è stato detto anche da *L. Preti*, superare dosi di $^1/_{500}$ o di $^1/_{250}$ di ansa, corrispondenti all'incirca a 6-12 milioni di germi.

Nella letteratura del resto sono segnalati non pochi casi di morte, in seguito e in conseguenza della vaccinoterapia endovenosa con tifo-vaccino [*Deutsche* (1), *Eggerth* (2), *Biedl* (3), *Holler*, *Fleckseder*, ecc.], e più spesso ancora minacciose crisi di collasso o profuse emorragie o gravi manifestazioni d'irritazione cerebrale o meningea fino ad aversi, in qualche caso, il quadro della vera meningite sierosa [*R. Neustadt* (4)].

E non sempre questi accidenti, che giustificano le diffidenze e rappresentano certo il principale ostacolo alla generalizzazione del metodo, sono imputabili all'impiego di dosi eccessive o all'intempestività di applicazione del trattamento, perchè si sono osservati anche con dosi relativamente scarse in confronto di quelle abitualmente raccomandate, con dosi cioè di 100 o di 75 milioni (*Fleckseder*, *A. Mauté*, ecc.) e in casi non troppo tardivi e non complicati di tifo.

L'equipollenza dei resultati terapeutici da un lato e l'alta tossicità del tifo-vaccino dall'altro consigliano adunque, nella pratica della vaccinoterapia endovenosa delle infezioni tifoidi, l'impiego di un vaccino eterologo, che consenta, senza pe-

---

(1) cit. da FAGIUOLI.
(2) *Wien. kl. Woch.*, n. 28, 1915.
(3) *Prag. med. Woch.*, n. 40, 1915.
(4) *Wien. med. Woch.*, n. 49, 1915.

ricoli, un certo margine di dosabilità, a preferenza del vaccino specifico.

Per le stesse ragioni non sono, naturalmente, raccomandabili i vaccini paratifici, la cui tossicità è ancora superiore a quella del vaccino tifico [*Quarelli* (1)].

Non abbiamo elementi per consigliare, tra gli eterologhi, questo o quel vaccino o questo o quel derivato proteico, a preferenza di altri.

I vaccini batterici ci son parsi, forse in ragione della loro maggior tossicità, sia essa primitiva (endotossine) nel senso di *R. Pfeiffer* o secondaria nel senso di *Friedberger*, più attivi delle proteine eterogenee o dei derivati proteici di natura non proteica, e, fra i vaccini bacillari, quello colerico ci ha fornito buoni risultati, dimostrando nello stesso tempo un ampio margine di dosabilità che, pel nostro ceppo, va senza pericoli da $^1/_{10}$ di ansa a $^1/_2$ ansa e forse oltre, ma senza dubbio molti altri ve ne possono essere dotati degli stessi e forse anche di maggiori vantaggi.

Qualunque sia del resto la specie batterica che si vuole utilizzare, anche la scelta del tipo di vaccino ha, praticamente, la sua importanza. In principio tutti i tipi di vaccino sono fondamentalmente equivalenti e tutti difatti sono stati adoperati nella vaccinoterapia endovenosa del tifo, con effetti pressochè uguali: sospensioni acquose di batteri uccisi in vario modo o col calore, secondo *Pfeiffer* e *Kolle*, o coll'etere, secondo *Vincent;* sospensioni acquose di batteri sensibilizzati con siero di convalescenti, secondo *Ishikawa*, o, più spesso, con sieri immuni, secondo *Bes-*

---

(1) *Riforma medica*, 1917.

redka; estratti bacillari filtrati in varia guisa, come la tifina di *v. Groer*, l'estratto colibacillare di *Kraus, Penna* e *Cuenca;* vaccini essiccati nel vuoto secondo *Loeffler;* nucleoproteidi bacillari [*Dessy, Grapiolo* e *Fossati* (1)] preparati secondo il metodo di *Lustig* e *Galeotti.*

Ma, all'atto pratico, i vaccini a base di sospensioni acquose di batteri o di proteine batteriche, hanno l'inconveniente, già accennato, della scarsa esattezza e dell'incostanza del titolo.

E quanto ai vaccini sensibilizzati, noi non vediamo in realtà le ragioni dottrinali o sperimentali che ne giustifichino la larga diffusione incontrata (2).

Nel campo della vaccinoterapia endovenosa, assai più che in quello delle vaccinazioni preventive è necessario disporre di un vaccino che sia esattamente dosabile e la cui azione sia facilmente graduabile e costante, e a questo scopo rispondono nel miglior modo, anche per la notevole facilità di preparazione, i vaccini essiccati nel vuoto e conservati in tubi chiusi alla lampada, sul tipo di quelli ormai largamente sperimentati da Moreschi e da noi nelle vaccinazioni endovenose preventive.

E veniamo alla questione delle dosi. Ogni vaccino ha, naturalmente, la sua posologia, ma per ogni vaccino e per ogni tipo di vaccino la dose terapeutica non può essere fissata in maniera precisa e immutabile, ma può e deve variare entro certi limiti

---

(1) cit. da KRAUS, PENNA e CUENCA.

(2) La minor tossicità delle sospensioni batteriche sensilizzate può raggiungersi, più semplicemente, graduando la dose delle sospensioni semplici.

in rapporto coll'individualità e le condizioni morbose dell' infermo.

In tesi generale, lo abbiamo già accennato, alle più alte dosi corrispondono abitualmente gli effetti terapeutici più intensi e più rapidi, ma, in ragione dei maggiori pericoli che essi importano, la preferenza vuole esser data, secondo noi, alle piccole dosi, eventualmente ripetute. È prudente cioè cominciare con la più piccola dose capace di un effetto terapeutico manifesto e a 2-3 giorni d'intervallo far seguire, secondo la tolleranza ed i risultati raggiunti' una seconda iniezione di intensità uguale o alquanto superiore.

Naturalmente, per ogni vaccino, la dose iniziale vuole essere stabilita in precedenza e in maniera un po' empirica; ma il compito della scelta può essere facilitato da questa norma, suggerita dalla nostra esperienza: *per i vaccini eterologhi la dose iniziale può essere rappresentata, nella pratica della vaccinoterapia endovenosa delle infezioni tifoidi, della minima dose di vaccino capace di determinare in soggetti sani una reazione termica evidente e, pel vaccino tifico, in ragione della maggiore tolleranza dei tifosi di fronte alle endotossine specifiche, da una dose doppia.*

Seguendo queste norme, i successi terapeutici possono essere meno brillanti, la percentuale delle guarigioni per crisi meno alta, ma, mentre è assai ridotta l'alea di minacciosi e spiacevoli effetti secondari, l'influenza sulla curva febbrile e sul decorso del processo morboso è pur sempre manifestamente favorevole e la somma complessiva dei benefici risultati sensibilmente uguale, perchè l'esperienza ha dimostrato (*v. Decastello, Fleckseder*, ecc.)

che i casi refrattari alle piccole dosi lo sono anche di fronte alle più alte.

Altre questioni, su cui è ormai pieno e intero l'accordo degli autori, non abbisognan che d'essere enunciate.

Così il consenso è unanime sull'opportunità di intraprendere la vaccinoterapia endovenosa quanto più precocemente è possibile e in genere non oltre il secondo settenario, perchè, sebbene essa possa essere e sia in realtà attiva in tutti gli stadi, il suo impiego tardivo è d'ordinario meno benefico e, soprattutto, assai più pericoloso, coincidendo con una maggiore depressione cardio-vascolare e nervosa degli ammalati e potendo provocare o quanto meno favorire le complicazioni (emorragie, perforazioni intestinali) proprie degli stadi avanzati del tifo.

E in maniera ugualmente unanime sono fissate le controindicazioni: fenomeni d'insufficienza cardiovascolare, manifestazioni bronchiali o broncopolmonari diffuse, gravi complicazioni renali; minaccia di emorragie, di perforazione intestinale, ecc.

*
* *

Questo lo stato attuale delle principali questioni che si agitano attorno alla vaccinoterapia endovenosa del tifo. Pur prescindendo dalle nuove applicazioni e dalle nuove e forse feconde concezioni teoriche che ad esso si riattaccano, il trattamento in discorso rappresenta senza dubbio, come abbiamo visto, una apprezzabile conquista e merita, quando siano ben definite le modalità di sua applicazione, d'essere diffuso più largamente nella pratica.

Il notevole accorciamento dell'affezione in una parte dei casi, la manifesta atte-

nuazione del quadro morboso in altri e la conseguente diminuzione della mortalità (dal 30 all'11 °/₀ nella statistica di *Ishikawa*, dal 12 al 5 °/₀ in quella di *Holler*) ne costituiscono i principali vantaggi.

Vantaggi certo degni di nota e tali da compensare le non trascurabili deficienze del metodo. Le quali sono rappresentate essenzialmente dall'impossibilità di estenderne i benefici ai casi più gravi o complicati e dall'esistenza di una certa percentuale, variabile secondo le epidemie dal 20 al 40 °/₀, di casi refrattari, cui d'ordinario appartengono, pur troppo, anche secondo la nostra esperienza, appunto le forme iperpiretiche e più severe.

Torino, Ottobre 1917.

Estratto dalla *Rivista critica di Clinica medica*
Anno XIX, N. 5, 6, 7, 1918

Firenze, 1918 — Tipografia Domenicana, Via Ricasoli, 63.